

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 38/18, 9/00, 9/08	A1	(11) 国際公開番号 WO00/07613 (43) 国際公開日 2000年2月17日 (17.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03478 (22) 国際出願日 1998年8月5日 (05.08.98) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 有限会社 最先端医学研究所 (ADVANCED MEDICINE RESEARCH INSTITUTE)[JP/JP] 〒140-0004 東京都品川区南品川6丁目11番12号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 岡本新生郎 (OKAMOTO, Shinseiro)[JP/JP] 〒158-0085 東京都世田谷区玉川田園調布2-2-9 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: REMEDIES FOR CEREBRAL CENTRAL LESIONS WITH THE USE OF NEUROTROPHIC FACTORS (54) 発明の名称 神経栄養因子による脳中枢病変治療薬 (57) Abstract Remedies for cerebral central lesions characterized by containing at least one member of neurotrophic factors NGF and BDNF and derivatives thereof and curing cerebral central lesions via the optical neural axonal transport of the neurotrophic factors administered to the eyeball.		

(57)要約

本発明によれば、神経栄養因子NGF及び神経栄養因子BDNF並びにこれらの誘導体の1種又は2種以上を含有し、該神経栄養因子の眼球への投与により、視神経の軸索輸送による脳中枢の病変を治療することを特徴とする脳中枢病変治療薬が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CN	中国	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェッコ	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
		KR	韓国				

明 細 書

神経栄養因子による脳中枢病変治療薬

5 技術分野

本発明は、神経栄養因子による組成物を眼球投与により、視神経から頭蓋内輸送による脳中枢病変を治療する脳中枢病変治療薬に関する。

背景技術

10 今日、視束管骨折、眼窩内腫瘍、動脈静脈瘤による視神経圧迫による視神経機能障害、頭蓋内疾患、脳腫瘍、下垂体腫瘍、出血、梗塞による視神経障害が引き起こされることが知られているが、これらに対する簡便な治療方法が望まれている。

また、アルツハイマー等のアポトーシスを起こす各種の脳神経疾患治療、脱髄神経疾患、自己免疫疾患、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳萎縮、脳外傷、老化、その他
15 の頭蓋内病変の治療、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症等の治療や、各種脳病変の結果として起こる発音障害、嗅覚障害、運動障害、知覚障害、全身麻痺、片側麻痺のために起こる四肢の麻痺、歩行障害、或いは意識障害、記憶障害、ボケの治療、更には、これらのリハビリテーション治療及び諸機能回復を早めるために有効な薬剤の提供が望まれている。

20 上記課題を解決するために本発明者は、神経栄養因子を含有する脳中枢病変治療薬を見出し、本発明を完成させるに至った。

本発明は、視神経の軸索輸送により脳中枢の病変を治療する脳中枢病変治療薬を提供することを目的とする。

25 発明の開示

本発明は、神経栄養因子 N G F 及び神経栄養因子 B D N F 並びにこれらの誘導体の 1 種又は 2 種以上を含有し、該神経栄養因子の眼球への投与により、視神経の軸索輸送による脳中枢の病変を治療することを特徴とする脳中枢病変治療薬に関する。

- 5 本発明は、また、該脳中枢病変治療薬が、神経成長因子（N G F）、脳由来神経栄養因子（B D N F）、毛様体神経栄養因子（C N T F）、ニューロトロフィン-3（N T - 3）、ニューロトロフィン-4 / 5（N T - 4 / 5）、ニューロトロフィン-6（N T - 6）、グリア細胞由来神経栄養因子（G D N F）、axogenesis factor（A F - 1）およびグリア成長因子（G G F 2）から選ばれる一種又は二
10 種以上を混合してなる治療薬に関する。

本発明は、更に、有効量の上記治療薬を投与することを特徴とする視神経の軸索輸送による脳中枢の病変を治療するための脳中枢病変治療方法及び該治療薬の用途に関する。

- 15 発明を実施するための最良の形態

- 本発明の脳中枢病変治療薬は、眼科用注射剤（結膜下注射用剤、眼球注射用剤、
眼球内注射用剤）、眼科用外用剤（点眼用剤、眼軟膏用剤）、内服用剤、静脈注射
用剤、筋肉注射用剤、皮下注射用剤のいずれの剤形でもよいが、特に、副作用軽減、
投与の簡便性、効率的な患部への薬剤の移行性等を考慮すると、眼への局所投与用
20 の剤形が好ましく、とりわけ、点眼用剤および眼軟膏用剤が好ましい。

本発明における神経栄養因子は、神経の分化・保護・再生作用を有する因子であれば特に限定されない。これら神経栄養因子は、一種又は二種以上混合して用いてもよい。このような神経栄養因子としては、例えば、N G F（神経成長因子）、B D N F（脳由来神経栄養因子）、C N T F（毛様体神経栄養因子）、N T - 3（二

ニューロトロフィン-3)、NT-4/5 (ニューロトロフィン-4/5)、NT-6 (ニューロトロフィン-6)、GDNF (グリア細胞由来神経栄養因子)、AF-1 (axogenesis factor)、GGF2 (グリア成長因子) およびそれらの誘導体が好ましく、さらに、NGF およびBDNF が好ましく、特にBDNF が好ましい。ここで、上記NGFは、イタリアのレヴィモンタルチーニらにより発見された、最初の神経栄養因子である。

上記の神経栄養因子は、神経細胞の維持増殖、分化を行うタンパク質の総称であり、NGFやBDNFはこれらの1つである。

また、点眼剤又はコンタクトレンズ吸収投与剤として用いる場合には、眼内液や、房水組成に近く調整するために、例えば、等張化剤、緩衝剤等の薬学的に許容される種々の添加物を必要に応じて添加することが出来る。

この添加物としては、具体的にはブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、グルタチオン等を添加することができるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の神経栄養因子による脳中枢病変治療薬は、点眼等の眼球局所投与等により、視神経栄養因子が視神経に作用し、取り込まれ、視神経の軸索輸送（能動的）により、頭蓋内に移送されるので、視神経栄養因子が脳中枢病変の治療効果を発揮する。

このため、アルツハイマー等のアポトーシスを起こす各種の脳神経疾患治療、脱髄神経疾患、自己免疫疾患、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳萎縮、脳外傷、老化、その他の頭蓋内病変の治療、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症等に有効である。

さらに、各種脳病変の結果として起こる発音障害、嗅覚障害、運動障害、知覚障害、全身麻痺、片側麻痺のために起こる四肢の麻痺、歩行障害、或いは意識障

害、記憶障害、ボケの治療に効果がある。

また、リハビリテーション治療及び諸機能回復を早めるのに効果があり、寝たきり老人を少なくすることができる。この結果、社会復帰を早め、老化予防に役立つこととなる。

- 5 本発明の脳中枢病変治療薬には、当該分野で知られた添加剤および基剤が適宜使用される。

点眼剤および眼軟膏として調製する場合について以下に説明する。

- 神経栄養因子の使用量は特に限定されないが、調製薬剤中に 0.0001～0.5% (W/V) (または $10^{-3} \sim 2 \times 10^5 \mu\text{g/l}$) 程度用いればよく、とりわけ、0.0004
10 ～0.04% (または $10^{-1} \sim 1 \times 10^3 \mu\text{g/l}$) 程度の使用が好ましい。また、等張化剤、基剤、pH 調整剤、粘稠剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤および薬学的に許容されるものを必要に応じて添加することができる。

- 本発明における点眼剤としては、水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤および乳濁性点眼剤のいずれでもよく、この場合、一般に点眼剤は、大別して水性溶剤
15 を用いる場合と非水性溶剤を用いる場合がある。

- 本発明で使用される水性溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水等の溶剤、及び BSS プラス (アルコン社製、商品名) 等の各種電解質イオン、緩衝剤、等張化剤、グルタチオン、グルコース等の各種点眼剤に必要な成分を含む溶剤またはビタミン B 1 2 を含む溶剤を、また、非水性溶剤としては、例えば、綿実油、ダイズ油、胡麻油、落花生油、ヒマシ油、オリーブ油、ツバキ油、ナタネ油およびト
20 ウモロコシ油などの植物油並びに流動パラフィン等が挙げられる。

また、上記等張化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、塩化ナトリウム、ホウ酸、硝酸カリウム、D-マンニトール、ブドウ糖等が好ましく、その使用量は、浸透圧比で 0.6～2.0 であればよい。

- 上記 pH 調整剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特にホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ砂および緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等）等が好ましく、その使用量は、
- 5 眼科用組成物の pH が 3.0～8.0 に調整できる量であればよい。

- 上記粘稠剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン等が好ましく、その使用量は、点眼瓶から滴下する稠度であればよいが、
- 10 たとえば、0.001%～10%（W/V）であればよい。

上記懸濁化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、ポリソルベート 80（商品名）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシ硬化ヒマシ油およびカルボキシメチルセルロース等が好ましく、その使用量は、0.001%～10%（W/V）であればよい。

- 15 上記乳化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、卵黄レシチン、ポリソルベート 80 等が好ましく、その使用量は、0.001%～10%（W/V）であればよい。

- 上記保存剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、フェニルエチル
- 20 アルコールおよびパラオキシ安息香酸エステル等が好ましく、その使用量は、0.001%～10%（W/V）であればよい。

また、本発明における眼軟膏で使用される上記 pH 調整剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、ホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリ

ウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ砂、緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等）等が好ましく、その使用量は、眼科用組成物の pH が 3.0～8.0 に調整できる量であればよい。

5 基剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、ワセリン、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、精製ラノリン等が好ましい。

本発明の脳中枢病変治療薬を投与する場合、投与量および投与回数は用いる剤形および患者の症状等に応じて適宜増減されるが、点眼剤又は眼軟膏を投与する場合、神経栄養因子を調製薬剤中に 0.0001～0.5% (W/V) 程度含む薬剤を 1 日 1 回～数回、眼に滴下投与又は塗布投与すればよい。

10 実施例

次に本発明を製剤例に基づいてについて説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

製剤例 1

15 B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に NGF(Pepro Tech EC 社製) を 10 μ g 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 2

B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に BDNF(Pepro Tech EC 社製) を 10 μ g 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 3

20 B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に NGF(Pepro Tech EC 社製) を 5 μ g 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 4

B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に BDNF(Pepro Tech EC 社製) を 5 μ g 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 5

B S S プラス(アルコン社製、商品名)250ml に NT-3 (Research Biochemical International 社製) を $5 \mu\text{g}$ 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 6

- 5 B S S プラス(アルコン社製、商品名)250ml に NT-4 (Research Biochemical International 社製) を $5 \mu\text{g}$ 溶解させて、点眼液を得た。

製剤例 7

B S S プラス (アルコン社製、商品名) 250 ml に CNTF (R&D Systems 社製) を $5 \mu\text{g}$ 溶解させて、点眼液を得た。

10 製剤例 8

滅菌精製水 100ml に B D N F 0.001g、塩化ナトリウム 0.9g および塩化ベンゼトニウム 0.003g を溶解させた。ついで得られた溶液をメンブランフィルターにて濾過滅菌し、点眼液を得た。

製剤例 9

- 15 B D N F 0.001g を滅菌精製水 10ml に溶解させ、メンブランフィルターにて濾過滅菌した後、凍結乾燥して粉末を得た。ついで得られた粉末にプラスチックベース 100g、クロロブタノール 0.01g を加え、乳鉢にて混和し、眼軟膏を得た。

- 上記のようにして製造した本発明の脳中枢病変治療薬は、これを眼球投与すること
20 とで、視神経から頭蓋内輸送により、脳中枢病変を治療することが可能なものである。

産業上の利用可能性

神経栄養因子は、特異的に神経栄養因子レセプターに結合し、視神経に直接機能することにより効果を発揮するので、この結果、副作用がほとんどなく、眼球に直

接投与することもでき、また全身投与もできるという利点を有する。

本発明の脳中枢病変治療薬は、神経栄養因子を眼球投与することにより、視神経から頭蓋内輸送による脳中枢病変を治療することが可能なものである。

請 求 の 範 囲

1. 神経栄養因子NGF及び神経栄養因子BDNF並びにこれらの誘導体から成る群より選択される1種又は2種以上を含有し、該神経栄養因子の眼球への投与により、視神経の軸索輸送による脳中枢の病変を治療することを特徴とする脳中枢病変治療薬。

2. 該治療薬が、神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、ニューロトロフィン-3(NT-3)、ニューロトロフィン-4/5(NT-4/5)、ニューロトロフィン-6(NT-6)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、axogenesis factor(AF-1)およびグリア成長因子(GGF2)から選ばれる一種又は二種以上を混合してなるものである請求の範囲第1項記載の脳中枢病変治療薬。

3. 請求の範囲第1項記載の脳中枢病変治療薬を、有効量投与することを特徴とする脳中枢病変治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K38/18, A61K9/00, A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K38/18, A61K9/00, A61K9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 96/6859, A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER), 7 March, 1996 (07. 03. 96) & EP, 777686, A1 & JP, 10-505238, A	1, 2
Y	JP, 7-509600, A1 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), 26 October, 1995 (26. 10. 95) & WO, 93/25684, A1 & EP, 644937, A1	1, 2
Y	JP, 4-18034, A (Kaneka Corp.), 22 January, 1992 (22. 01. 92) & US, 5635486, A	1, 2
Y	JP, 4-74135, A (Kaneka Corp.), 9 March, 1992 (09. 03. 92) (Family: none)	1, 2
EX	JP, 10-218787, A (Shinseiro Okamoto), 18 August, 1998 (18. 08. 98) (Family: none)	1, 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
8 October, 1998 (08. 10. 98)

Date of mailing of the international search report
20 October, 1998 (20. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03478

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 3 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03478

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁶ A61K38/18, A61K9/00, A61K9/08			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁶ A61K38/18, A61K9/00, A61K9/08			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO, 96/6859, A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 7. 3月. 1996 (07. 03. 96) & EP, 777686, A1 & JP, 10-505238, A	1, 2	
Y	JP, 7-509600, A1 (リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 26. 10月. 1995 (26. 10. 95) & WO, 93/25684, A1 & EP, 644937, A1	1, 2	
Y	JP, 4-18034, A (鐘淵化学工業株式会社) 22. 1月. 1992 (22. 01. 92) & US, 5635486, A	1, 2	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 08. 10. 98		国際調査報告の発送日 20.10.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 4-74135, A (鐘淵化学工業株式会社) 9. 3月. 1 992 (09. 03. 92) (ファミリーなし)	1, 2
EX	J P, 10-218787, A (岡本 新生郎) 18. 8月. 19 98 (18. 08. 98) (ファミリーなし)	1, 2

法第 8 条第 3 項 (P C T 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 3 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (i V) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったなので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったなので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。